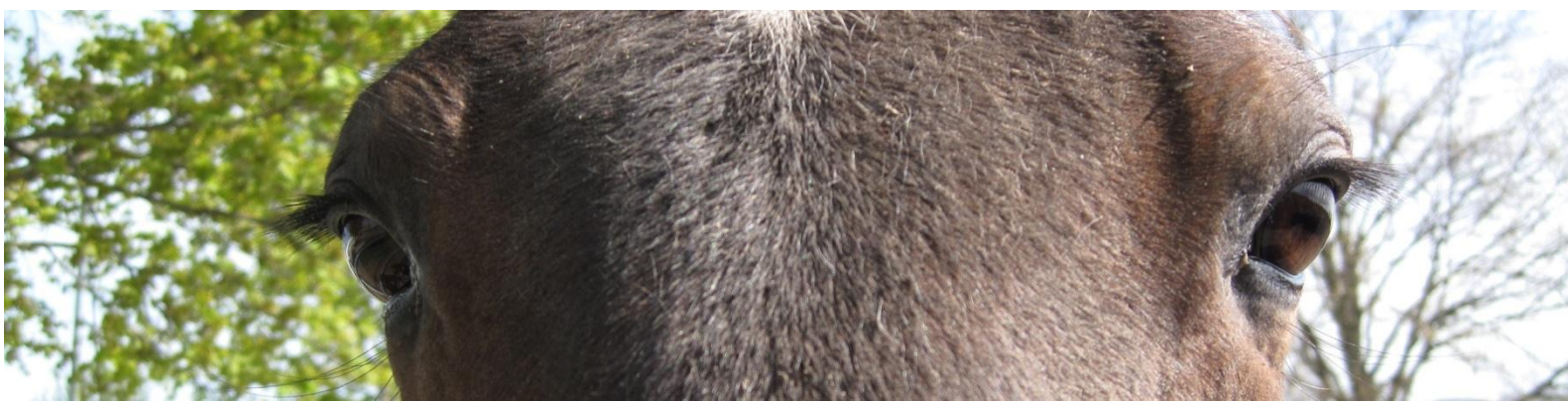




Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper



Ett nytt hjälpmedel för läkemedelstillförsel till hästögon

Jonna Fallhagen

Uppsala

2010

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:61*

Ett nytt hjälpmedel för läkemedelstillförsel till hästögon

Jonna Fallhagen

Handledare: Björn Ekestén, Institutionen för kliniska vetenskaper
Biträdande handledare: Lena Ström, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för stordjurskirurgi

Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp

Oftalmologi, häst, OphthaCoil

Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:61



INNEHÅLL

SUMMARY	7
SAMMANFATTNING	7
INLEDNING	8
SYFTE	9
LITTERATURÖVERSIKT	9
BAKGRUND	11
MATERIAL OCH METODER	12
RESULTAT	15
DISKUSSION	18
LITTERATURFÖRTECKNING	20
BILAGOR	21

SUMMARY

Medication of the anterior segment of the eye of the horse is often time-consuming and complicated for the owner. The purpose of this study was to examine whether a new drug delivery device, an OphthaCoil, works for long-term medication in horses. Two different designs of the device were evaluated. After an eye examination, the OphthaCoil was placed in the lower conjunctival sac and the horse was observed until the OphthaCoil fell out. The results show that none of the designs employed, stayed in the conjunctival sac long enough to be useful under clinical conditions. The horses were essentially untroubled throughout the trials and adverse effects were only observed in one of the horses. Hence, we think our results warrant further studies with new designs of the device.

SAMMANFATTNING

Medicinering vid sjukdomstillstånd i det främre segmentet av ögat hos häst är ofta tidskrävande och komplicerat för djurägaren. Syftet med studien var att undersöka om ett nytt tekniskt hjälpmedel, en spiral som kallas OphthaCoil, fungerar för långtidsmedicinering hos häst. Två olika designer på spiraler utvärderades. Efter en ögonundersökning placerades en spiral i nedre konjunktivalsäcken och hästen observerades till dess spiralen trillade ur. Resultaten visar att ingen av de använda designerna låg kvar tillräckligt länge för att kunna användas för en längre tids behandling. Hästarna var obesvärade under hela försöket och biverkningar kunde endast noteras på en av hästarna, varför vi tror att det är intressant att göra vidare studier med nya designer.



Figur 1. Yttre inspektion av ett hästöga.



Figur 2. En Ophthacoil på en magnetpenna.

INLEDNING

Ögat är ett organ som är svårt att behandla eftersom det har så många naturliga skyddsmekanismer. Blod-kammarvätske- och blod-retinabariärerna, blinkningar, kontinuerligt tårflöde och ett dränage av tårfilmen, gör både att det är svårt att nå ögats alla delar vid systemisk behandling samt även att ögat snabbt gör sig av med läkemedel vid topikal administrering (Regnier, 2007). Administration av läkemedel vid sjukdomar och skador i det främre segmentet av ett hästöga är därför inte alltid så enkelt (Stades et al., 2007). Det är ofta tidskrävande för djurägaren och kan upplevas stressande för hästen. I många fall är klinikvistelse nödvändig, eftersom det krävs behandling oftare än djurägaren kan klara av. Hästar är generellt rädda om sina ögon och vid en skada som medför smärta blir ögat ännu känsligare. Det finns också risk för att sjukdomstillståndet förvärras, t ex genom att trycket i ögat ökar kraftigt då den som behandlar försöker öppna ögonlocken på en häst som kniper eller genom att en salvtubsspets kommer emot cornea (hornhinnan) då ögonsalva ska appliceras på en orolig häst.

Det vanligaste sättet att administrera läkemedel för behandling av ögats främre segment är topikal (lokal) administrering av droppar eller salva. (Stades et al., 2007; Regnier, 2007). När topikal administrering används kan behandlingen även ge upphov till en systemisk påverkan. Substansen kan tas upp genom cornea och blodkärlen i konjunktiva. En viss mängd av substansen kan också följa med tårvätskan genom tårkanalen ner till den rostrala tårkanalsmynningen i näshålan och sedan sväljas ner och tas upp i blodcirkulationen via magtarmkanalen. Det är inte alltid en häst tillåter topikal administrering av ögondroppar eller ögonsalva och varje behandlingstillfälle kan medföra risk för ytterligare skador, framför allt på cornea.

Cornea hos häst är väldigt känslig, men jämförbar med cornea hos andra djurslag (Kaps et al., 2003). Det finns ingen signifikant skillnad i känslighet i hornhinnan hos äldre hästar jämfört med yngre hästar.

Det önskvärda vore att läkemedlet kunde administreras en gång och sedan finnas kvar i tårfilmen under en längre tid i rätt koncentration utan att ge några biverkningar. Det är nödvändigt att risken i samband med insättande och den eventuella utsättningen av läkemedlet är liten. Det ska också vara ekonomiskt möjligt för djurägaren att genomföra behandlingen.

Att binda en större mängd av läkemedlet till ett föremål som kan placeras i nedre konjunktivalsäcken, innanför nedre ögonlocket, och som kontinuerligt frisätter en lagom dos av läkemedlet under en längre tid utan att skada ögat skulle kunna vara ett bra hjälpmedel. Funktionen av ett sådant hjälpmedel, OphthaCoil, har studerats på hund och människa (Piljs et al., 2005; Pijls et al., 2004). En OphthaCoil består av en tunn rostfri ståltråd som är dragerad med hydrogel och tvinnad till en spiral (Piljs et al., 2005). Läkemedlet binds i hydrogelen.

SYFTE

Syftet med det här försöket var att undersöka om en OphthaCoil kan användas för att tillföra läkemedel i samband med sjukliga tillstånd i ett hästöga, det vill säga att undersöka om den ligger kvar i konjunktivalsäcken (innanför nedre ögonlocket) samt om den ger upphov till några biverkningar.

LITTERATURÖVERSIKT

Det finns idag många nya metoder på marknaden för att administrera läkemedel till ögon. Det är framför allt inom humanmedicinen som forskning pågår. Nedan följer en sammanfattning över de tekniker som finns för administrering av läkemedel till främre segmentet på häst, samt några av de senaste teknikerna inom humanmedicinen i tillägg.

Veterinärmedicin

1. Topikal administrering av ögondroppar eller ögonsalva
2. Systemisk administration
3. Subkonjunktivala och intravitreal injektioner
4. Implantat

Humanmedicin och forskning

5. Kontaktlinser
6. Mikropartiklar, nanopartiklar & liposomer via injektion.
7. Cellinkapsling (cell encapsulation)
8. Iontofores

Använda metoder inom veterinärmedicinen

1. **Topikal administrering av ögondroppar eller ögonsalva** är den vanligaste metoden för att administrera läkemedel till ögon. Installation av ögondroppar och ögonsalvor räknas som en icke-invasiv metod. Det kan i särskilda fall vara svårt att tillföra droppar eller salva till hästögon utan att först ge hästen sedativa för att minska risken att skada ögat (Stades et al., 2007). Nackdelen med topikal administrering är att durationen ofta är kort och att det finns risk för intoxication vid höga koncentrationer och mycket frekvent behandling (Del Amo & Urtti, 2008). Om det krävs frekvent behandling kan det vara en omöjlighet för djurägaren att tidsmässigt klara av detta själv och det kan krävas uppställning på klinik under behandlingsperioden.

Användning av en subpalpebral kateter är ett bra alternativ för häst för att minimera behovet av manipulering nära ögat i samband med upprepade lokalbehandlingar (Regnier, 2007). Hos häst kan man fästa en kateter genom det övre ögonlocket (Stades et al., 2007). Katetern kan också föras in genom och placeras mellan det nedre

ögonlocket och tredje ögonlocket. Katetern sutureras fast på utsidan av ögonlocket och den slutar i en anslutning där en injektionsspruta kan anslutas, ungefär i höjd med hästens manke. Via en spruta som sticks in i anslutningen i änden på katetern kan läkemedel tillföras ögat utan att den som behandlar behöver droppa direkt i ögat. Det är en invasiv metod som kräver ett kirurgiskt ingrepp och det finns en risk att katetern kan skada ögat om den inte är rätt placerad eller lossnar.

2. **Systemisk administration.** Vissa tillstånd, framförallt i det bakre segmentet, kan kräva systemisk behandling. Ett problem är att flera substanser inte passerar blod-ögonbarriären och att behandlingen inte når den terapeutiska koncentrationen lokalt i ögat/ögonen (Del Amo & Urtti, 2008).
3. **Subkonjunktivala, intravitreal, peribulbära och retrobulbära injektioner.** Av dessa tekniker är det framför allt subkonjunktivala injektioner som används för häst (Stades et al., 2007). Metoden fungerar bra vid injektioner upp till 1 ml. Injektionen kräver att hästen sederas inför behandlingen och att ögat lokalbedövas. Det är av stor vikt att rätt diagnos ställs eftersom behandlingen är irreversibel (Stades et al. 2007). Det finns risk för komplikationer i samband med injektionen såsom lokal infektion, ökat intraokulärt tryck (IOP), accidentell intraokulär perforation eller injektion, samt intraokulär blödning. Fördelen är att läkemedlet kan tillföras lokalt så att man vet att det når den del av ögat som man vill behandla. (Del Amo & Urtti, 2008).

Intravitreal injektioner används bara som en sista utväg och bör genomföras av en ögonspecialist (Stades et al., 2007). Peribulbära och retrobulbära injektioner används endast sporadiskt vid lokalbedövning inom veterinärmedicinen idag (Regnier, 2007).

4. **Implantat.** Implantat kan vara ett bra alternativ till upprepade injektioner (Del Amo & Urtti, 2008). Implantaten kan placeras under konjunktiva i ögonlocken, suprachoroidalt alternativt i främre eller bakre kammaren (Regnier, 2007). Komplikationerna vid insättande varierar beroende på var implantatet placeras, men de inkluderar infektion, blödning och näthinneavlossning. Det finns både resorberbara implantat och icke-resorberbara implantat. De icke-resorberbara ger en jämnare koncentration och är lättare att kontrollera än de resorberbara, men de kräver ett kirurgiskt ingrepp även vid avlägsnandet efter behandlingstidens slut, vilket medför en ökad risk (Del Amo & Urtti, 2008). Hos häst har man, bland annat, använt implantat som frisätter ciklosporin vid behandling av kronisk, exacerbativ uveit hos häst (equine recurrent uveitis) (Regnier, 2007).

Metoder som används framför allt inom humanmedicin eller inom forskningen.

5. **Kontaktlinser.** Användning av kontaktlinser som innehåller läkemedel i terapeutiskt syfte för människor beskrevs första gången på 1970-talet (Kaufman et al, 1971). För smådjur finns en artikel från 1977 där kontaktlinser har utvärderats för behandling av olika ögonsjukdomar (Schmidt et al., 1977). Nyligen har det skett stora framsteg inom utveckling och framställning av kontaktlinser dragerade med hydrogel och det kan få

en större betydelse i framtiden (Ciolino et al., 2009). Kontaktlinser som drageras med en hydrogel innehållande läkemedel kan utsöndra läkemedel i terapeutiska koncentrationer i några dagar (Gulsen & Chauhan, 2004).

6. **Mikropartiklar, nanopartiklar & liposomer via injektion.** På humansidan har man börjat använda olika tekniker för att stabilisera läkemedel och på så sätt öka halveringstiden, samt få koncentrationen mer jämn för att undvika toxiska biverkningar. Läkemedlen administreras vanligen via injektioner på samma sätt som under punkt 3. Nackdelarna är desamma som vid vanliga injektioner (Del Amo & Urtti, 2008).
7. **Cellinkapsling.** Cellinkapsling (cell encapsulation) är en variant av implantat men där man använder en teknik som går ut på implantera celler som är genetiskt modifierade så att de tillverkar och utsöndrar ett önskat protein. Proteinet ska i sin tur verka terapeutiskt direkt i sin omgivning. (Del Amo & Urtti, 2008)
8. **Iontofores.** Iontofores går ut på att en svag elektrisk ström driver joniserade läkemedel över membran. Det klassas som en icke invasiv metod och kan göras i olika delar av ögat. Det vanligaste och mest lättanvända är transskleral iontofores, eftersom sclera har en större yta än cornea (Del Amo & Urtti, 2008). En nackdel är att behandlingen kräver speciell utrustning och behöver utföras av sjukvårdspersonal.

BAKGRUND

I tidigare studier på hund och människa har man visat att OphthaCoil kan fungera som en depå som utsöndrar läkemedel till tårfilmen under en längre tid (Piljs et al., 2005; Pijls et al., 2004, Piljs et al., 2007). Under *in vivo* studier hos människor kunde man inte se några tecken på irritation eller avvikelser vid oftalmologisk undersökning (Piljs et al., 2007). Personerna som deltog i studien rapporterade att de kunde känna av att en OphthaCoil fanns i ögat, men att den inte gav upphov till någon irritation. I *in vitro*-försök med fluorescein där koncentrationen i tårfilmen uppmättes, kunde man visa att koncentrationen fortfarande var hög och jämn efter 20 timmar (Pijls et al., 2004). Vid försök på hund där OphthaCoil fungerar som bärare för ett läkemedel med antibakteriella egenskaper visades att OphthaCoil kan utsöndra läkemedlet så att antibiotikanivåerna i tårfilmen låg över MIC-värdet för den aktuella bakterien även efter sexton timmar. (Piljs et al., 2005) I studien med hundar framgick det att hundarna accepterade att ha en OphthaCoil i ögat, men att den ramlade ur under natten. Hypotesen var att det tredje ögonlocket, vilket djur har till skillnad från människor, medförde att djuret blinkade ut spiralen medan det sov.

MATERIAL OCH METODER

OphthaCoil

En OphthaCoil består av en tunn, magnetisk, rostfri ståltråd med en diameter på 76 µm som är dragerad i hydrogel och tvinnad till en spiral (Piljs et al., 2005). I ändarna finns ett fotoreaktivt lim som gör att ändarna är avrundade för att inte ge upphov till någon skada (Piljs et al., 2004). I det första försöket användes spiraler med måtten ca 31 x 1.1 mm. Till det andra, tredje och fjärde försöket användes spiraler med måtten ca 15 x 1.1 mm (Figur 3).



Figur 3: De 2 modeller av Ophthacoil som användes i studien

Hästar

Fyra ston och två valacker av rasen svenskt varmblood användes i studien. Åldern varierade mellan 4 och 19 år. Hästarna befann sig i sin normala miljö (hage, box och undervisningslokaler, SLU, Uppsala) under försöken. Häst nummer 1-4 ingick i försök 1. Häst nummer 5 och 6 ingick i försök 2 och häst nummer 6 ingick i försök nummer 3. För häst nr 6 genomfördes även ett försök 4 (Tabell 1).

Tabell 1. Hästar som deltagit i försöken

	Ålder i år	Kön	Försök
Häst 1	19	Sto	1
Häst 2	10	Sto	1
Häst 3	8	Sto	1
Häst 4	15	Sto	1
Häst 5	10	valack	2
Häst 6	4	valack	2,3,4

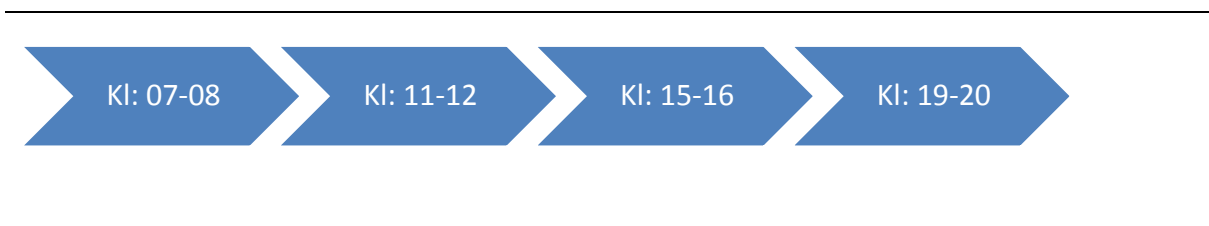
Isättande och kontroll av OphthaCoil

OphthaCoil applicerades genom att den med en handskbeklädd hand fördes ner i konjunktivalsäcken från den mediala ögonvinkeln, medan en medhjälpare höll i hästens huvud. Spiralen fördes sedan ventralt ned i konjunktivalsäcken med hjälp av en magnet, som hölls på utsidan av nedre ögonlocket.

Vid observationstillfällena, när det kontrollerades om spiralen fanns kvar, hölls magneten på utsidan av nedre ögonlocket för att minska risken att själva kontrollmomentet skulle orsaka att spiralen trillade ut (Figurer 2 och 7).

Undersökningar före och under försöket

Försök 1 och 2: Innan försöken startade genomfördes normalobservationer fyra gånger per dygn under två dygn (Figur 4). Resultaten fördes in i skriftliga journaler i direkt anslutning till undersökningstillfället (bilaga 1). Under normalobservationerna noterades ciliernas vinkel på övre ögonlocket, reflexer (palpebral-, retinal-, direkta och indirekta pupillreflexer, samt hotrespons), epifora, blefarospasm, sjukliga förändringar i ögonlock och konjunktiva samt status för tredje ögonlocket (Figur 1). Hästarna kontrollerades både inne i boxen och ute i hagen. Väderförhållanden, ljus och var hästen befann sig vid observationen noterades i protokollet.



Figur 4. Tidpunkter för observationer under dygnet vid normalobservationer och försök.

Innan en OphthaCoil placerades i konjunktivalsäcken genomfördes en grundlig ögonundersökning av varje häst, där resultaten dokumenterades i en särskild journal (Bilaga 2). Undersökningen omfattade bedömning av reflexer (palpebral-, retinal, direkta och indirekta pupillreflexer, samt hotrespons) och palpation av orbita. Efteråt sederades hästarna med 10 µg/kg detomidin (Cepesedan vet, Scanvet, Burgdorf, Tyskland), intravenöst och en nervblockad av n. palpebralis lades subcutant med 2 ml (Carbocain®, 20 mg/ml, AstraZeneca, Södertälje) på vardera sidan. Ögonlock och främre segment inspekterades med fokalt ljus (Figur 5) och spaltlampa (Kowa SL-15, Kowa Products, Tokyo, Japan). Med hjälp av ett indirekt oftalmoskop (Omega 500, Heine, Herrsching, Tyskland) bedömdes ögonbotten med avseende på förändringar som skulle kunna påverka försöket. Ögat färgades därefter in med fluorescein (Figur 6) (Fluorescein Strips Chauvin, Laboratoire Chauvin, Aubenas, Frankrike) samt med Rose Bengal (Rose Bengal Ophthalmic Strips, Akorn Inc, Buffalo Grove, USA) för att utesluta att det fanns devitaliserad vävnad eller epiteliala erosioner. IOP mättes med hjälp av en tonometer, (Icare tonometer vet, Icare, Espoo, Finland). Normalvärden för häst, vid mätning med denna typ av tonometer, anges vara 22.1 ± 5.9 mm Hg (Knollinger et al., 2005).



Figur 5: Hästöga under undersökning med fokalt ljus.



Figur 6: Kontroll med direkt oftalmoskop efter fluoresceinfärgning.

Slutligen bedövades ögat med 1-2 droppar 1% tetrakain, (Tetrakain, Chauvin, Surrey, England) och en OphthaCoil applicerades. Hos häst nr 1 och 3 placerades en OphthaCoil i höger öga och hos häst nr 2, 4, 5 och 6 i vänster öga. Hästarna observerades 1 timme efter isättandet av spiralen och sedan enligt det schema som följts under normalobservationerna, det vill säga med kontroller fyra gånger per dygn vid vissa angivna klockslag. Resultaten protokollfördes på samma sätt som normalobservationerna (Bilaga 1). Efter att spiralen trillade ut färgades ögat med fluorescein för att kontrollera om spiralen givit upphov till någon skada på cornea.



Figur 7: En OphthaCoil förs ventralt så långt ner som möjligt i konjunktivalsäcken med hjälp av en magnetpenna.

Försök 3: Syftet med detta delförsök var att studera en häst hela tiden från dess att en OphthaCoil sattes i tills den trillade ut. Detta för att se förloppet och om hästen verkade uppleva obehag under tiden. Inför detta försök genomfördes tre normalobservationer och en ögonundersökning motsvarande de undersökningar som gjordes i försök 1 och 2. Hästen ögonundersöktes utan sedering och bedövning vid detta tillfälle och en OphthaCoil lades i utan föregående sedering/bedövning för att det skulle vara möjligt att så snart som möjligt utvärdera vad hästen gjorde som resulterade i att en OphthaCoil trillade ut.

Försök 4: I detta försök placerades en OphthaCoil bakom tredje ögonlocket. Innan försöket ögonundersöktes hästen och den fick sedering och bedövning. Efter 4 och 16 timmar kontrollerades hästen enligt rutinerna för normalobservationerna samt om spiralen fanns kvar. Däremellan gjordes en kontroll 8 timmar efter isättandet, och vid detta tillfälle kontrollerades hästen enligt rutinerna för normalobservationerna men utan att titta om spiralen fanns kvar eftersom det skulle krävas ytterligare sedering av hästen.

RESULTAT

Normalobservationer

Under normalobservationerna noterades skillnad i fransvinkel mellan höger och vänster öga på samma häst, samt variation i epifora under dygnet. Inget tydligt mönster kunde ses med koppling till solljus eller tid på dygnet. Hästarna var samarbetsvilliga och observationerna gick lätt att genomföra.

Det var enkelt att med en hand föra ner en OphthaCoil i konjunktivalsäcken, men den tenderade att först ligga väldigt nasalt och högt upp i konjunktivalsäcken. Med hjälp av magneten gick det lätt att flytta spiralen ventralt.

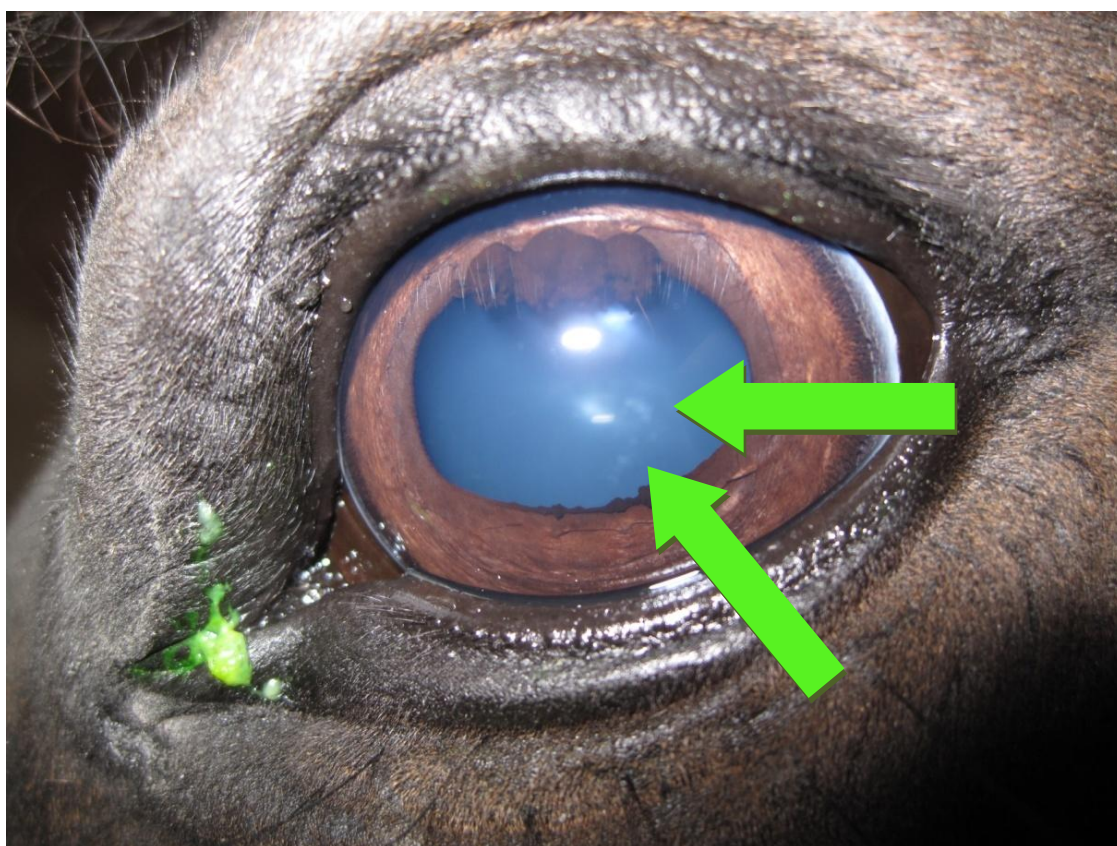
Försök 1: Vid observation 1 timme efter iläggandet av en OphthaCoil hade den trillat ur på tre av fyra hästar. Hos häst nr 4 fanns spiralen kvar och låg på plats efter 8 timmar men hade trillat ut efter 20 timmar (Tabell 2). Det gick bra att kontrollera att spiralerna fanns kvar. Hästarna var samarbetsvilliga och föreföll inte besväras av undersökningen. Med hjälp av magneten kunde spiralen hållas kvar i konjunktivalsäcken samtidigt som undersökaren kunde titta ner för att se om spiralen fanns kvar i konjunktivalsäcken (Figur 7).

Tabell 2. I försök 1 användes den längre modellen av OphthaCoil. Tabellen visar hur lång tid spiralerna låg kvar hos de olika hästarna,

Observation (h)	Häst 1	Häst 2	Häst 3	Häst 4
1	-	-	-	X
4	n/a	n/a	n/a	X
8	n/a	n/a	n/a	X
20	n/a	n/a	n/a	-

(X)= OphthaCoil finns kvar (-) = OphthaCoil finns inte kvar.

Fluoresceinfärgningen efter att spiralen hade trillat ur var negativ på samtliga hästar, det vill säga det fanns inte någon epitelial skada på cornea. Under den tid som spiralen låg i ögat noterades ingen uppenbar skillnad i bedömda parametrar jämfört med under normalobservationerna. Ingen blefarospasm eller påtagligt ökat antal blinkningar observerades i samband med isättandet eller under tiden spiralen låg kvar i ögat. Hästarna observerades ett dygn efter att spiralen hade trillat ur och inga tecken på irritation eller tillstötande komplikationer kunde noteras.



Figur 8: Ytliga epitheliala skador efter fluoresceinfärgning och undersökning med fokalt ljus.

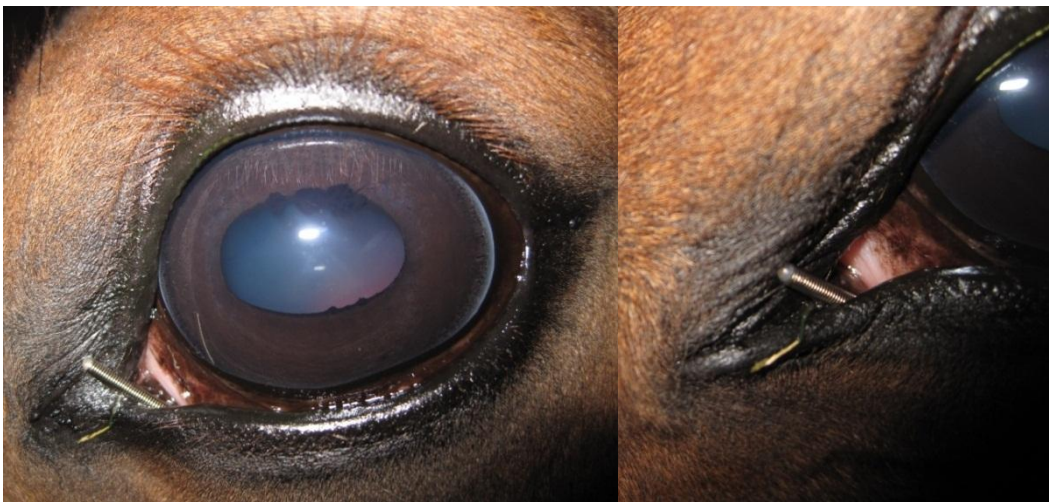
Försök 2: I detta delförsök användes två hästar (nr 5 och 6) och en ny design av OphthaCoil testades. En timme efter isättandet satt spiralen kvar hos en häst (1 av 2, 50%). Vid nästa kontroll, 6 timmar senare samma dag, hade spiralen trillat ut även hos denna häst.

Häst nr 6 visade inga skador, medan häst nr 5 vid undersökning hade en fluoresceinpositiv infästning på cornea (Figur 8). Färg fäste in på ett område centralt-ventralt på hornhinnan och skadan bedömdes vara mycket ytlig. Vår hypotes var att skadan uppkommit när en spiral var på väg att trilla/blinkas ur eller att den givit upphov till irritation, vilket medförde att hästen skrubgade ögat mot inredningen.

Hästen behandlades lokalt med fusidinsyra (Fucithalmic vet., Dechra Veterinary Products, Uldum, Danmark) och systemiskt med 1,1 mg/kg flunixin peroralt (Finadyne oral pasta, Schering-Plough, Stockholm) under 24 h. Efter 24 var fluoresceinfärgningen åter negativ och ingen ytterligare skada på ögat kunde ses vid ögonundersökning.

Försök 3: Efter ögonundersökning lades en OphthaCoil i den ventrala konjunktivalsäcken på vänster öga. Hästen fick därefter vistas i sin box medan en person observerade ögat. Redan efter några minuter syntes spiralen i den nasala ögonvinkeln och strax därefter ramlande den ur.

Försöket upprepades direkt och filmades. Denna gång tog det 8 minuter innan OphthaCoil syntes i den nasala ögonvinkeln (Figur 9). Efter 9,5 minuter trillade OphtaCoilen ut helt igen. Hästen verkade obesvärad och fransvinkeln var under hela tiden opåverkad. Observatören upplevde att hästen hade en något ökad blinkningsfrekvens under tiden spiralen låg i ögat. I efterhand räknades antal blinkningar på filmen och resultatet var 85 stycken blinkningar under fem minuter. Eftersom antal blinkningar inte var något som fanns med i protokollet för normalobservationerna fanns det inga data för normalförhållandet för denna häst. I efterhand räknades antalet blinkningar hos samma häst vid normala förhållanden när den stod i box och resultatet blev då 65 blinkningar på 5 minuter. Fluoresceinfärgning efter försöket var negativ (Figur 10).



Figur 9: Häst 6, försök 3: En OphthaCoil är på väg att trilla ur i mediala vinkeln.



Figur 10: Negativ fluoresceinfärgning efter att en Ophthacoil har trillat ur.

Försök 4: Vid inspektion 4 timmar efter isättandet fanns spiralen fortfarande kvar och inga förändringar på öga eller fransvinkel kunde noteras. Vid kontroll efter 8 timmar noterades ingenting avvikande och vid kontroll följande dag, ca 12 timmar efter isättandet, sågs inte heller någonting avvikande, men då hade spiralen trillat ut (Figur 11).



Figur 11: Försök 4, häst 6. Vid kontroll bakom tredjeögonlocket återfinns ingen OphthaCoil 12 timmar efter isättandet).

DISKUSSION

Den typ av OphthaCoil som användes i det första försöket var troligen för lång och för rak i sin design för att ligga kvar i ett hästöga. Trots detta verkade de inte ge någon nämnvärd irritation i ögat eftersom ingen av hästarna visade tecken på besvär, såsom blefarospasm, uppenbart förhöjd blinkfrekvens, epifora eller hyperemisk konjunktiva. Hästen har en känslig hornhinna (Kaps et al., 2003) och hästen borde ha reagerat med uppenbart obehag om OphthaCoil skulle vara retande. På en häst nr 1 vet vi att OphthaCoilen låg kvar i minst i 8 timmar utan biverkningar.

Under försök 2 testade vi en kortare variant som tyvärr inte heller låg kvar någon längre tid, den gav dessutom troligen upphov till en yttlig epitelskada på hornhinnan hos den ena hästen. I övrigt har inte biverkningar eller obehag noterats i samband med försöken varför vi beslöt oss för att gå vidare med försök nr 3 med samma design på OphthaCoil.

Under försök 3 var syftet att se förloppet när en OphthaCoil ramlade ut och hur hästen reagerade. Detta skulle kunna ge idéer för utformningen av spiralerna för att optimera designen så att den ska ligga kvar i ett hästöga. En möjlighet som lyfts fram utifrån ett liknande försök på hund var att det tredje ögonlocket var orsaken att spiralen ramlade ur, men vid vårt tredje försök så kunde vi konstateras att det var endast normala blinkningar och rörelser med övre och under ögonlocket som gjorde att spiralen sakta försköts medialt för att slutligen trilla ut i

den nasala ögonvinkeln. Detta tyder på att ögats normala försvarsmekanismer verkar fungera utmärkt hos häst. Observatören noterade en högre blinkningsfrekvens än efter försöket, men eftersom vi inte hade med antalet blinkningar som en parameter vid normalobservationerna är det i denna studie för lite data för att dra några säkra slutsatser. När blinkningarna räknades på filmen hade hästen strax innan genomgått en ögonundersökning, vilket skulle kunna påverka antalet blinkningar. När antalet blinkningar senare räknades på samma häst under normala förhållanden hade hästen innan filmningen inte genomgått någon ögonundersökning varför vi inte kan dra några slutsatser av den ökade blinkningsfrekvensen. Detta är dock en parameter som bör finnas med vid fortsatta studier.

Den kortare modellen av spiral låg inte heller kvar under tredje ögonlocket någon längre tid. Problemet med att lägga den bakom tredje ögonlocket kan vara att djurägaren har svårt att kontrollera om den finns kvar. Vi har testat med olika enkla metalledetektorer för att se om metalledetektorerna kan ge utslag om en OphthaCoil finns kvar eller inte. Tyvärr har metallspiralen inte kunnat detekteras med de metalledetektorer vi använde. Några mer avancerade varianter har inte testats, eftersom poängen att använda en metalledetektor är att djurägaren själv ska kunna införskaffa en sådan till ett rimligt pris och därefter kunna kontrollera om en OphthaCoil ligger kvar.

Sammanfattningsvis kan konstateras att OphthaCoil tolererades relativt väl, men att ingen av de designer som prövades låg kvar i konjunktivalsäcken så länge att de skulle kunna användas praktiskt. Idealet vore en modell som skulle kunna ligga kvar under flera dygn, helst upp till en vecka och ge en jämn utsöndring av läkemedel. Vi ser främst två möjligheter till hur det skulle vara möjligt att anpassa OphthaCoil för användning i hästögon:

1) En alternativ design på metallspiralen. Försöken talar för att den längre modellen var bättre, men att den skulle behöva böjas så att den fick en kurvatur som passade bättre i konjunktivalsäcken. Vi bedömer att detta vore det bästa alternativet, då Ophthacoil var lätt att hantera och kunde appliceras utan nämnvärd träning i vår undersökning. Möjligen kan även ytan på metallspiralen modifieras, så att den antingen klibbar fast vid konjunktiva eller är ännu skonsammare mot slemhinnan.

2) OphthaCoil förankras i konjunktivalsäcken. Ett alternativ vore att suturera fast en OphthaCoil i konjunktivalsäcken. Vi bedömer att det vore säkrare att placera den på utsidan av tredje ögonlocket, där den inte är i direktkontakt med corneaepitelet. Den kirurgiska åtgärden skulle dock göra applikationen mer tidskrävande och även medföra att såväl insättande, som avlägsnande var tvunget att utföras av veterinär.

Vid försöket använde vi oss av en magnetpenna som vi hade på utsidan av det nedre ögonlocket dels för att förhindra att spiralen trillade ut i samband med kontrollerna och dels för att vid isättandet kunna föra ner OphthaCoil till botten av konjunktivalsäcken. Att förankra en magnet på utsidan av ögonlocket som håller kvar OphthaCoil vore därför en annan möjlighet. Det kan dock finnas en risk att hästen försöker klia bort den och skadar sitt öga ytterligare.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Ciolino, JB., Dohlman, CH. & Kohane, DS. (2009). Contact lenses for drug delivery, *Seminars in Ophthalmology*, vol. 24, sid. 156–160, Informa Healthcare USA.
- Del Amo, E. M. & Urtti, A. (2008). Current & future ophthalmic drug delivery systems: A shift to the posterior segment. *Drug Discovery Today*. vol. 13, sid. 135-143.
- Regniers, A. (2007) Kapitel 7, Clinical Pharmacology and Therapeutics. I Gelatt, K. N. (Red) *Veterinary Ophthalmology*, fjärde upplagan, sid. 271-287, Ames, Iowa, Blackwell.
- Gulsen, D. & Chauhan, A. (2004). Ophthalmic drug delivery through contact lenses, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 45, no. 7. sid. 2342-2347.
- Kaps, S. Ritcher, M. & Spiess, B. M. (2003). Corneal esthesiometry in healthy horse, *Veterinary Ophthalmology*, vol. 6, sid. 151-155.
- Kaufman, H.E., Uotila, M.H., Gasset, A.R., Wood, T.O. & Ellison, E.D. (1971) The medical uses of soft contact lenses. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, vol.75, sid. 361-373.
- Knollinger, AM., La Croix, NC., Barrett, PM. & Miller, PE. (2005), Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. *Journal of American Veterinary Medical Association*, vol. 227, sid. 244-248.
- Pijls, R. T., Hanssen, H. H.L., Nuijts, R. M.M.A. & Koole, L. H. (2004). Flexible coils with a drug-releasing hydrophilic coating: A new platform for controlled delivery of drugs to the eye, *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 14, sid. 383-393.
- Piljs, R. T., Sonderkamp, T., Daube, G. W., Krebber, R., Hanssen, H. H.L., Nuijts, R. M.M.A & Koole, L. (2005). Studies on a new device for drug delivery to the eye, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 59, sid. 283-288.
- Piljs, R. T., Cruysberg, L. P.J., Nuijts, R. M.M.A., Dias, A. A. & Koole, L.(2007). Capacity and tolerance of a new device for ocular drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 341, sid. 152-161.
- Schmidt, GM., Blanchard, GL. & Keller, WF. (1977). The use of hydrophilic contact lenses in corneal diseases of dog and cat; a preliminary report. *Journal of small animal practice*, vol. 18, sid. 773-777.
- Stades, F. C., Wyman, M., Boevé, M. H., Neumann, W. & Spiess, B. (2007). *Ophthalmology for the Veterinary Practitioner*, andra upplagan, sid. 22-24. Hannover, Schlütersche.

BILAGOR

Bilaga 1. Protokoll för observationer under normalobservationer och försök.

Bilaga 2. Undersökningsprotokoll inför försök.

Bilaga 1 - Protokoll för observationer under normalobservationer och försök

Referenser: Tårflöde graderas: - (Inget) / + (Lindrigt) / ++ (Måttligt) / +++ (Kraftigt).

Typ av tårflöde: Muköst / Seröst / Purulent. **Fransvinkel:** Rita in på en bild

Normalförhållande/försök dag ____ ____/____ 20____

Häst

Namn: _____ **Id nr:** _____

Normalförhållanden: (om något är avvinkade/+ skriv en förklaring nedan hur det ser ut.)

	Morgon 07-08		Lunch 11-12		Em 14.30-15.30		Kväll 20-21	
Väderförhållande: Sol/regn/blåst	H	V						
Tårflöde: (-/+/++/+++)								
Typ av tårflöde: Mucöst/seröst/purulent								
Reflexer: Palpebral, hot, pupill								
Uppenbar skada på ögat								
Blefarospasm (+/-)								
Hyperemisk konjunktiva (+/-))								
Inspektion 3:de ögonlock: ua / vad är avvikande								

Bild för att rita in fransvinkel

(M= morgon, L= Lunch, E= Eftermiddag, K = Kväll)



Bilaga 2 - Undersökningsprotokoll för ögonundersökning före och efter försöket

Häst nr: _____ Namn: _____ Id nr: _____

Höger öga

Yttre inspektion: Ögonlock, fransvinkel, tårflöde, palpering runt orbita.

Reflexer:

Palpebralreflex: _____ Pupillreflex: _____

Indirekt pupillreflex: _____ Hot respons: _____

Retinal reflex: _____

Ögonlock/rima: _____

Tredje ögonlocket: _____

Tårkanaler: _____

Konjunktiva: _____

Sclera: _____

Limbus: _____

Cornea: _____

Iris: _____

Lins: _____

Främre ögonkammaren: _____

Pupill: _____

Fluorescein färgning: _____

Rose bengal färgning : _____

Tryck med Tonovet: _____

Vänster öga

Yttre inspektion: Ögonlock, fransvinkel, tårflöde, palpering runt orbita.

Reflexer:

Palpebralreflex: _____ Pupillreflex: _____

Indirekt pupillreflex: _____ Hot respons: _____

Retinal reflex: _____

Ögonlock/rima: _____

Tredje ögonlocket: _____

Tårkanaler: _____

Konjunktiva: _____

Sclera: _____

Limbus: _____

Cornea: _____

Iris: _____

Lins: _____

Främre ögonkammaren: _____

Pupill: _____

Fluorescein färgning: _____

Rose bengal färgning : _____

Tryck med Tonovet: _____